

## АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ. ЧАСТЬ II

*А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, Э.М. Миррахимов*

Проведен литературный обзор результатов экспериментальных и клинических исследований статинов.

*Ключевые слова:* статины; плеiotропные эффекты; неопластические заболевания.

Статины – синтетические ингибиторы гидроксиметил-коэнзим-А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), существенно снижающие биосинтез холестерина в организме человека [1, 2]. В настоящее время наряду с гиполипидемическими

свойствами у статинов выявлен ряд дополнительных благоприятных плеiotропных эффектов [3]. Например, известны положительные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы при ишемической сердечной недостаточности [4],

антигипертензивные эффекты [5], снижение риска различных форм деменции [6], антиагрегационные [7] и нефропротективные свойства [8]. Среди широкого спектра плеiotропных свойств за последнее время интерес ученых вызывает возможное влияние статинов на неопластические процессы. Ассоциация применения статинов с онкологическими заболеваниями изучена при различных типах опухолей.

#### **Статины при лейкемии**

Влияние ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы на неопластические процессы интенсивно изучалось при острой миелогенной лейкемии (ОМЛ) [9–13]. В ходе экспериментальных исследований отмечался апоптоз злокачественных клеток в присутствии статинов [12]. Точные механизмы подобного противолейкемического эффекта статинов остаются неясными. Предполагается, что статины вызывают гибель клеток ОМЛ и/или повышают чувствительность последних к химиотерапии [11]. К тому же оказалось, что у большинства больных ОМЛ, получавших химиотерапию, содержание холестерина в лейкемических клетках увеличено [10]. В целом повышенный уровень холестерина сыворотки крови пациентов ОМЛ коррелировал с относительной резистентностью к химиотерапевтическим средствам [10]. Данное явление, вероятно, обусловлено регулированием матричных РНК, кодирующих ГМГ-КоА редуктазу и рецепторы липопротеинов низкой плотности [10].

В исследованиях *in vitro* также изучалось влияние статинов и при других видах лейкемий. Так, в экспериментальных исследованиях симвастатин вызывал апоптоз клеток хронического лимфолейкоза [14], ловастатин и симвастатин подавляли рост злокачественных клеток у пациентов хроническим лимфолейкозом, волосато-клеточной лейкемией и иммунобластной лимфомой [15].

#### **Статины и колоректальный рак (рак толстой и прямой кишки)**

Экспериментальные работы в условиях *in vitro* обнаружили противоопухолевые эффекты статинов в отношении колоний клеток солидных опухолей. Результаты исследования показали, что различные статины подавляли рост и/или вызывали апоптоз в колониях клеток колоректальной карциномы [16–19]. При этом активность ГМГ-КоА редуктазы и рецепторов липопротеинов низкой плотности в клетках рака толстой кишки по сравнению с клетками нормальной слизистой были повышенными [19], что может указывать на взаимосвязь злокачественной трансформации кишечных клеток с метаболизмом холестерина.

В исследованиях *in vivo* на мышах было показано, что аторвастатин подавлял кишечный онкогенез [20]. В проведенных эпидемиологических клинических исследованиях с участием пациентов выявлено, что применение статинов ассоциировалось с достоверным уменьшением риска коло-ректального рака [21].

#### **Статины и рак легких**

Ряд экспериментальных исследований был проведен при различных неопластических заболеваниях легких. Результаты выявили существенное угнетение опухолевого роста в присутствии статинов. При этом наблюдался апоптоз колоний не только мелкоклеточной, но и немелкоклеточной карциномы легких [22]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях ловастатин подавлял рост опухоли легких у мышей на ранних стадиях [23]. Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*, показавшие обнадеживающие результаты, позволяющие предположить наличие вероятных антинеопластических свойств ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы.

Дальнейшее изучение применения статинов при раковых заболеваниях людей проводилось лишь с использованием ретроспективного дизайна исследований. В США проведено исследование случай-контроль, в котором изучена ассоциация рака легких с назначением статинов у пациентов, зарегистрированных в Системе Здравоохранения по делам ветеранов [24]. Результаты показали, что применение у пациентов ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы ассоциировалось с существенным сокращением частоты встречаемости рака легких. Причем использование статинов свыше 6 месяцев сопровождалось снижением риска развития рака на 55% [24]. При этом указанный эффект статинов не зависел от возраста, расы и наличия таких факторов риска, как сахарный диабет, курение или употребление алкоголя [24]. Тем не менее, использование ретроспективного дизайна исследования, а также отсутствие контрольной группы свидетельствуют о низком уровне доказательной базы. Поэтому предположение о профилактическом использовании статинов при опухолях легких, конечно, преждевременно. Очевидно, необходимы дополнительные крупные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования.

#### **Статины и рак предстательной железы**

В экспериментальных исследованиях было показано, что колонии клеток рака предстательной железы (ПЖ) по сравнению с нормальными клетками изначально содержат больше липидных масс [25]. Применение статинов (ловастатин, флувастатин, симвастатин) подавляло про-

лиферацию клеток карциномы ПЖ [26]. В другом исследовании выявлено, что низкие дозы ловастатина вызывали биологическое старение и остановку клеточного цикла раковых клеток простаты человека [27]. При этом в «состарившихся» клетках обнаруживали чрезмерную экспрессию преимущественно активных форм белка Rho. Полагают, что обусловленная ловастатином индукция клеточного старения может быть частично опосредована влиянием статина на Rho [27]. В исследованиях было отмечено, что наличие гиперхолестеринемии стимулирует рост опухоли [28]. В том же исследовании показано усиление апоптоза раковых клеток ПЖ в присутствии симвастатина [28]. Вероятно, в основе противоопухолевого эффекта статинов также лежит активация белка Rho [29, 30].

Результаты экспериментальных исследований, вероятно, способствовали дальнейшему изучению потенциальной роли статинов при раке ПЖ. Проведенные эпидемиологические исследования с использованием статинов показали весьма обнадеживающие результаты. Так, Sygus-David M.S. и соавторы изучали содержание простат-специфического антигена в сыворотке крови у мужчин с гиперхолестеринемией [30]. Известно, что простат-специфичный антиген, являющийся наиболее чувствительным и специфичным среди онкомаркеров, используется для диагностики, мониторинга и лечения рака ПЖ. В исследовании применение статинов, в отличие от группы контроля, снизило уровень простат-специфичного антигена в крови [30].

В другом крупном проспективном когортном исследовании использование статинов у мужчин не сопровождалось повышением общего риска развития рака простаты [31]. В то же время авторы утверждают, что применение статинов ассоциировалось со снижением риска прогрессирующих форм (с наличием метастазов) рака ПЖ [31]. В исследовании Platz E.A. и коллег при использовании аторвастатина у больных раком ПЖ отмечалась тенденция к улучшению клинических проявлений и выживаемости после применения близкофокусной лучевой терапии [32].

Следует отметить, что наряду с возможным антинеопластическим влиянием при раке простаты статины могут обладать и другими дополнительными благоприятными эффектами. Общеизвестно, что хирургическое лечение больных раком ПЖ зачастую осложняется эректильной дисфункцией. Недавнее исследование Hong S.K. и коллег продемонстрировало, что применение аторвастатина сопровождалось более ранним

восстановлением эректильной функции после нерв-сохраняющей простатэктомии [33].

Проведенные экспериментальные исследования в условиях *in vitro* и *in vivo* обнаружили угнетение роста злокачественных клеток ПЖ в присутствии статинов. Последующие крупные проспективные когортные исследования также показали обнадеживающие результаты, что в целом может указывать на потенциально положительную роль статинов в лечении рака простаты. Тем не менее, точные биологические механизмы выявленной ассоциации не совсем ясны. Кроме того, необходимы последующие исследования для более детального изучения роли простат-специфичного антигена. В связи с чем рекомендовать лечение статинами для профилактики рака в настоящее время преждевременно.

#### **Статины и рак поджелудочной железы**

Ассоциация между раком поджелудочной железы и применением статинов изучалась в крупном ретроспективном исследовании случай-контроль [34]. В исследовании, включившем 483 733 пациентов, выявлено уменьшение встречаемости рака поджелудочной железы в группе лиц, получавших статины [34]. Было показано, что применение статинов свыше 6 месяцев ассоциировалось с 67% снижением риска развития рака поджелудочной железы ( $p < 0,01$ ) [34]. Выявленный эффект наблюдался в различных возрастных, расовых группах, и не зависел от наличия диабета, курения или употребления алкоголя [34]. Результаты проведенных исследований показали, что применение различных статинов подавляет рост и/или активирует апоптоз колоний клеток рака поджелудочной железы, а также усиливают воздействие химиотерапии [35, 36].

Таким образом, анализ исследований, связанных с влиянием статинов на неопластические процессы, не выявил четкой взаимосвязи с развитием рака при длительном назначении статинов. Более того, выявлены антиканцерогенные свойства. В будущем, вероятно, будет получен ответ на вопрос о возможности терапевтического применения, наряду с химиотерапией, статинов при неопластических заболеваниях. Однако для уточнения роли ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в лечении и профилактике рака необходимы рандомизированные проспективные плацебо-контролируемые клинические исследования.

#### **Литература**

1. Di Napoli M. Benefits of statins in cerebrovascular disease // Curr. Opin. Investig Drugs. – 2004. – V.5. – P. 295–305.

2. *Pahan K.* Lipid-lowering drugs // *Cell Mol Life Sci.* – 2006. – V. 631. – P. 631165–631178.
3. *Ito M.K., Talbert R.L., Tsimikas S.* Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction // *Pharmacotherapy.* – 2006. – V.26. – P. 85–97.
4. *Lipinski M.J., Abbate A., Fuster V., et al.* Drug insight: statins for nonischemic heart failure – evidence and potential mechanisms // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc Med.* – 2007. – V.4. – P. 196–205.
5. *Chopra V., Choksi P.U., Cavusoglu E.* Beyond lipid lowering: the anti-hypertensive role of statins // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2007. – V.21. – P. 161–169.
6. *Jick H., Zornberg G.L., Jick S.S., et al.* Statins and the risk of dementia // *Lancet.* – 2000. – V.356. – P. 1627–16231.
7. *Puccetti L., Pasqui A.L., Auteri A., et al.* Mechanisms for antiplatelet action of statins // *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* – 2005. – V.5. – P.121–126.
8. *Campese V.M., Park J.* HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney // *Kidney Int.* – 2007. – V.71. – P. 19215–19222.
9. *Dimitroulakos J., Nohynek D., Backway K.L., et al.* Increased sensitivity of acute myeloid leukemias to lovastatin-induced apoptosis: a potential therapeutic approach // *Blood.* – 1999. – V.93. – P. 1308–1318.
10. *Banker D.E., Mayer S.J., Li H.Y., et al.* Cholesterol synthesis and import contribute to protective cholesterol increments in acute myeloid leukemia cells // *Blood.* – 2004. – V.104. – P. 1816–1824.
11. *Li H.Y., Appelbaum F.R., Willman C.L., et al.* Cholesterol-modulating agents kill acute myeloid leukemia cells and sensitize them to therapeutics by blocking adaptive cholesterol responses // *Blood.* – 2003. – V.101. – P.3628–3634.
12. *Xia Z., Tan M.M., Wong W.W., et al.* Blocking protein geranylgeranylation is essential for lovastatin-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells // *Leukemia.* – 2001. – V.15. – P. 1398–1407.
13. *Sassano A., Katsoulidis E., Antico G., et al.* Suppressive effects of statins on acute promyelocytic leukemia cells // *Cancer Res.* – 2007. – V.67. – P.4524–4532.
14. *Chapman-Shimshoni D., Yuklea M., Radnay J., et al.* Simvastatin induces apoptosis of B-CLL cells by activation of mitochondrial caspase 9 // *Exp. Hematol.* – 2003. – V.31. – P. 779–783.
15. *Vitols S., Angelin B., Juliusson G.* Simvastatin impairs mitogen-induced proliferation of malignant B-lymphocytes from humans – in vitro and in vivo studies // *Lipids.* – 1997. – V.32. – P. 255–262.
16. *Ukomadu C., Dutta A.* p21-dependent inhibition of colon cancer cell growth by mevastatin is independent of inhibition of G1 cyclin-dependent kinases // *J. Biol. Chem.* – 2003. – V.278. – P. 43586–43594.
17. *Agarwal B., Bhendwal S., Halmos B., et al.* Lovastatin augments apoptosis induced by chemotherapeutic agents in colon cancer cells // *Clin. Cancer Res.* – 1999. – V.5. – P. 2223–2229.
18. *Jin Z., Dicker D.T., El-Deiry W.S.* Enhanced sensitivity of G1 arrested human cancer cells suggests a novel therapeutic strategy using a combination of simvastatin and TRAIL // *Cell Cycle.* – 2002. – V.1. – P. 82–89.
19. *Notarnicola M., Messa C., Pricci M., et al.* Up-regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in left-sided human colon cancer // *Anticancer Res.* – 2004. – V.24. – P. 3837–3842.
20. *Swamy M.V., Patlolla J.M., Steele V.E., et al.* Chemoprevention of familial adenomatous polyposis by low doses of atorvastatin and celecoxib given individually and in combination to APCmin mice // *Cancer Res.* – 2006. – V.66. – P.7370–7377.
21. *Poynter J.N., Gruber S.B., Higgins P.D., et al.* Statins and the risk of colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 352. – P.2184–2192.
22. *Khanzada U.K., Pardo O.E., Meier C., et al.* Potent inhibition of small-cell lung cancer cell growth by simvastatin reveals selective functions of Ras isoforms in growth factor signaling // *Oncogene.* – 2006. – V.25. – P. 877–887.
23. *Hawk M.A., Cesen K.T., Siglin J.C., et al.* Inhibition of lung tumor cell growth in vitro and mouse lung tumor formation by lovastatin // *Cancer Lett.* – 1996. – V. 109. – P. 217–222.
24. *Khurana V., Bejjanki H.R., Caldito G., Owens M.W.* Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans // *Chest.* – 2007. – V.131. – P. 1282–1288.
25. *Li Y.C., Park M.J., Ye S.K., et al.* Elevated levels of cholesterol-rich lipid rafts in cancer cells are correlated with apoptosis sensitivity induced by cholesteroldepleting agents // *Am. J. Pathol.* – 2006. – V. 168. – P.1107–1118.
26. *Sivaprasad U., Abbas T., Dutta A.* Differential efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors on the cell cycle of prostate cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* – 2006. – V.5. – P. 2310–2316.

27. *Lee J., Lee I., Park C., Kang W.K.* Lovastatin-induced RhoA modulation and its effect on senescence in prostate cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – V. 339. – P. 748–754.
28. *Zhuang L., Kim J., Adam R.M., et al.* Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V.115. – P. 959–968.
29. *Ghosh P.M., Ghosh-Choudhury N., Moyer M.L., et al.* Role of RhoA activation in the growth and morphology of a murine prostate tumor cell line // *Oncogene.* – 1999. – V.18. – P. 4120–4130.
30. *Cyrus-David M.S., Weinberg A., Thompson T., Kadmon D.* The effect of statins on serum prostate specific antigen levels in a cohort of airline pilots: a preliminary report // *J. Urol.* – 2005. – V.173. – P. 1923–1925.
31. *Platz E.A., Leitzmann M.F., Visvanathan K., et al.* Statin drugs and risk of advanced prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – V.98. – P. 1819–1825.
32. *Moyad M.A., Merrick G.S., Butler W.M., et al.* Statins, especially atorvastatin, may favorably influence clinical presentation and biochemical progression-free survival after brachytherapy for clinically localized prostate cancer // *Urology.* – 2005. – V.66. – P. 1150–1154.
33. *Hong S.K., Han B.K., Jeong S.J., et al.* Effect of statin therapy on early return of potency after nerve sparing radical retropubic prostatectomy // *J. Urol.* – 2007. – V. 178. – P. 613–616.
34. *Khurana V., Sheth A., Caldito G., Barkin J.S.* Statins reduce the risk of pancreatic cancer in humans: a case-control study of half a million veterans // *Pancreas.* – 2007. – V.34. – P. 260–265.
35. *Kusama T., Mukai M., Iwasaki T., et al.* Inhibition of epidermal growth factor-induced RhoA translocation and invasion of human pancreatic cancer cells by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors // *Cancer Res.* – 2001. – V.61. – P. 4885–4891.
36. *Bocci G., Fioravanti A., Orlandi P., et al.* Fluvastatin synergistically enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in human pancreatic cancer MIAPaCa-2 cells // *Br. J. Cancer.* – 2005. – V.93. – P. 319–330.